



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/13, 9/107, 9/48	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/12626 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. April 1997 (10.04.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03001 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Juli 1996 (09.07.96) (30) Prioritätsdaten: 195 37 012.0 4. Oktober 1995 (04.10.95) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: DIETL, Hans (DE/DE); Eichen- dorffstrasse 33, D-83043 Bad Aibling (DE). (74) Anwalt: BEHNISCH, Werner; Reinhard, Skuhra, Weise & Partner, Postfach 44 01 51, D-80750 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING CYCLOSPORIN(S) FOR ORAL ADMINISTRATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAID PREPARATION (54) Bezeichnung: CYCLOSPORIN(E) ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR ORALEN APPLIKATION UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG (57) Abstract <p>The proposed pharmaceutical preparation for oral administration contains one or more cyclosporins, mono- and/or di- and/or triglycerides of natural fatty acids, natural fatty acids and/or their alkali salts, 3-sn-phosphatidylcholine and/or phosphatidylethanolamine and optionally natural bile acids or their salts.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird eine pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation offenbart, die ein oder mehrere Cyclosporine, Mono- und/oder Di- und/oder Triglyceride natürlicher Fettsäuren, natürliche Fettsäuren und/oder deren Alkalisalze, 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin und gegebenenfalls natürliche Gallensäuren, bzw. deren Salze enthält.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Letland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Cyclosporin (e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation und Verfahren zu ihrer Herstellung

Diese Erfindung betrifft eine neue, Cyclosporin(e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation, ein Herstellungsverfahren für diese pharmazeutische Zubereitung und ihre Verwendung zur oralen Applikation.

Cyclosporine sind von Wissenschaftlern der Sandoz AG, Basel entdeckte cyclische Oligopeptide aus niederen Pilzen. Insbesondere Cyclosporin A bzw. Cyclosporin G werden als Immunsuppressiva, insbesondere bei Organ-Transplantationen, eingesetzt. Weiterhin bevorzugt wird das Cyclosporin-Derivat "SDZ IMM 125", ein Hydroxyethylderivat von D-Serin-8-Cyclosporin. Auch die Verwendung bei anderen Erkrankungen, z. B. Diabetes und Psoriasis sowie zahlreichen Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatische Arthritis, endogene Uveitis etc.), wurde beschrieben.

Aus Pilzen wird Cyclosporin A durch Säulenchromatographie über Kieselgel als weißes amorphes Pulver gewonnen, es kristallisiert aus Aceton in weißen Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 148 - 151°C. Neben dem Cyclosporin A sind zahlreiche andere Cyclosporine bekannt, die von Cyclosporin A bis Cyclosporin Z reichen (Römpps Chemie Lexikon, 9. Auflage, Seiten 841 - 843). Auch halbsynthetische Derivate des Cyclosporins sind bekannt und erfindungsgemäß einsetzbar. Es handelt sich dabei um chemisch einander sehr ähnliche Substanzen, die aus cyclischen Polypeptiden aus 11 zum Teil methylierten Aminosäuren bestehen. Cyclosporine sind löslich in Alkohol, Ether, Aceton und chlorierten

Kohlenwasserstoffen und natürlichen Ölen (Triglyceriden von Fettsäuren).

Cyclosporin A ist zur oralen Anwendung in Kapseln zum Einnehmen sowie als Lösung zum Einnehmen im Verkehr. Dabei ist bei beiden Darreichungsformen das Cyclosporin gelöst in einer Mischung von Ethanol mit einem Pflanzenöl (Pharmakopoeia Martindale, 29th Edition, US Pharm. XXII, 619 sowie Fachinformation Sandimmun® der Fa. Sandoz).

Neben Ethanol und Pflanzenöl (bevorzugt Maiskeimöl) werden zudem weitere Hilfsstoffe verwendet, um Cyclosporin A in Lösung bringen und zu halten, z. B. Poly(oxyethylen)-6-glycerol-tri(oleat, linolat). Die Verwendung dieser Hilfsstoffe zeigt die große Problematik, bei einer oralen Anwendung Cyclosporin in einer Form zu verabreichen, die eine zumindest teilweise Resorption gewährleistet.

Auch die zur Erzielung einer besseren Löslichkeit der Cyclosporine verwendeten Poly(oxyethylen)-6-glycerol-tri-oleate oder -linolate können unerwünschte Wirkungen haben, da sie nicht nur die Resorption der Cyclosporine, sondern auch die von anderen Stoffen, z. B. Fetten, Paraffinen, Vitaminen etc., beeinflussen. Zudem sollten die verwendeten Mengen an diesen Hilfsstoffen 25 mg pro kg Körpergewicht nicht überschreiten. Außerdem können diese Substanzen unerwünschte allergische Reaktionen, die bis hin zu Schockreaktionen gehen können, auslösen. Das größte Problem der oben beschriebenen Applikationsformen von Cyclosporin(en) zur oralen Anwendung ist die schlechte und zudem stark schwankende Resorption von Cyclosporin. Die Resorption ist unvollständig und variiert stark von Patient zu Patient und sogar beim gleichen Patienten von Tag zu Tag; sie beträgt im allgemeinen 20 und 50 % der verabreichten Dosis von Cyclosporin(en). Eine gleichmäßige und einheitliche Resorption ist jedoch äußerst wünschenswert. Zudem wäre es sinnvoll, Cyclosporin-Zubereitungen zur Verfügung zu haben, die insgesamt eine bessere Resorption, d. h. eine

höhere Bioverfügbarkeit, gewährleisten.

Daher wurden Darreichungsformen entwickelt, bei denen Cyclosporin in einem Gemisch enthaltend Mono,- Di,- Triglyceride von Fettsäuren, Alkohol, Propylenglykol und Macrogol-Glycerol-Hydroxystearat gelöst wurde. Dies ermöglicht zwar eine bessere und gleichmäßigere Resorption, allerdings gibt es Patienten, die gegen die synthetischen Hilfsstoffe Propylenglykol und Macrogol-Glycerol-Hydroxystearat mit Überempfindlichkeitsreaktionen reagieren.

Daher wurden oral einzunehmende Cyclosporin-haltige Emulsionen entwickelt, welche nur natürliche Hilfsstoffe enthalten, nämlich neben Wasser natürliche Fette, Lecithine und Alkalisalze freier Fettsäuren (Deutsche Offenlegung P4338086.7).

Diese Emulsionen gewährleisten eine verbesserte und gleichmäßigere Resorption von Cyclosporin(en), und sie enthalten nur pharmazeutische Hilfsstoffe aus natürlichen Rohstoffen wie natürlichen Fetten, Lecithinen und Alkalisalzen von Speisefettsäuren, haben jedoch den Nachteil, daß sie im wesentlichen nur in Form einer Trink-Lösung verabreicht werden können. Ihre Verabreichung in Kapseln, insbesondere Weichgelatine-Kapseln, ist nicht oder nur unter beträchtlichem Aufwand möglich, da die Öl in Wasser Emulsion die Kapselhülle angreifen kann.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Cyclosporin-haltige pharmazeutische Darreichungsform zur Verfügung zu stellen, die eine gute und gleichmäßige Resorption von Cyclosporin(en) ermöglicht, die keine unphysiologischen pharmazeutischen Hilfsstoffe enthält und die sowohl als Trinklösung wie auch in Kapselform verabreicht werden kann.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform enthält:

- (A) Cyclosporin(e)
- (B) Monoglyceride und/oder Diglyceride und/oder Triglyceride natürlicher Fettsäuren (= Speisefettsäuren)
- (C) natürliche Fettsäuren (= Speisefettsäuren) und/oder Alkalisalze natürlicher Fettsäuren

(D) 3-sn-Phosphatidylcholine und/oder Phosphatidylethanolamine

Zusätzlich kann die erfindungsgemäße Darreichungsform noch natürliche Gallensäuren und/oder deren Salze enthalten, z. B. Glykocholsäure, Tauroglykocholsäure und/oder Natriumglykolat, Tauroglykocholsäure Natriumsalz.

Um die Löslichkeit von Cyclosporin(en) in dem erfindungsgemäßen Gemisch zu erhöhen, kann dieses auch noch einwertige und/oder mehrwertige Alkohole enthalten, z. B. Ethanol und/oder Glycerin. Das erfindungsgemäße Gemisch kann als solches oder nach Verdünnung mit einer Flüssigkeit wie Wasser verabreicht werden, jedoch auch in einer Kapsel, insbesondere in Form einer Weichgelatine-Kapsel. Um einen Angriff der Magensäure zu vermeiden, kann das erfindungsgemäße Gemisch auch in Form einer magensaftresistenten, jedoch dünn darm lösl ich en Kapsel, bevorzugt in einer Weichgelatine-Kapsel appliziert werden.

Als Cyclosporine können natürliche und synthetische Cyclosporine, beispielsweise die bekannten Cyclosporine A - Z, verwendet werden; bevorzugt sind Cyclosporin A und Cyclosporin G sowie das Cyclosporin-Derivat SDZ IMM 125.

Als Mono-, Di- und Triglyceride natürlicher Fettsäuren (= Speisefettsäuren) können die Glyceride natürlicher Fette eingesetzt werden, z. B. Sojaöl, Distelöl, Kokosöl (MCT-Öle), Fischöle, Maisöl, Olivenöl, Sonnenblumenöl.

Es können sowohl Mono- wie Di- wie Triglyceride in reiner Form sowie als Gemisch eingesetzt werden, z. B. eine reines Maisöl (= Triglycerid) als auch eine Gemisch, bestehend aus Mono-, Di- und Triglyceriden von Maisöl.

Bevorzugt sind Gemische, die Mono-, Di- und Triglyceride natürlicher Fettsäuren enthalten. Insbesondere bevorzugt sind Gemische natürlicher Fettsäuren (= Speise-Fettsäuren), die

20 - 60 % Triglyceride

15 - 50 % Diglyceride

und 3 - 20 % Monoglyceride enthalten.

Als freie Fettsäuren bzw. Alkalisalze von freien Fettsäuren (= Speisefettsäuren) können beispielsweise verwendet werden Myristinsäure und/oder Palmitinsäure und/oder Stearinsäure und/oder Ölsäure und/oder Linolsäure und/oder Linolensäure etc., deren Natrium- und/oder Kaliumsalze oder Gemische derselben. Die eingesetzten Mengen betragen ca. 0,2 - 25 %, bezogen auf die Gesamtmenge an Mono-, Di- und Triglyceriden, bevorzugt sind 0,5 - 10 %.

Die Alkalisalze sind gegenüber den freien Fettsäuren bevorzugt.

3-sn-Phosphatidylcholine und/oder Phosphatidylethanolamine können in reiner Form oder als Gemisch verwendet werden. Bevorzugt sind Lecithine, die sowohl Phosphatidylcholine wie auch Phosphatidylethanolamine enthalten, z. B. Lecithine aus Soja und/oder Ei. Geeignet sind vor allem Lecithine mit einem Gehalt von mehr als 50 % 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder teilhydriertem Phosphatidylcholin und/oder hydriertem Phosphatidylcholin.

Der Gehalt an Lecithinen beträgt üblicherweise und bevorzugt 3 - 25 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des erfindungsgemäßen Gemisches.

Natürliche Gallensäuren und/oder deren Salze verbessern noch weiter die Resorption von Cyclosporin(en) aus dem erfindungsgemäßen Gemisch. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt, falls durch bestimmte Erkrankungen der betreffende Patient keine oder zu wenig körpereigene Gallensäuren produziert.

Um eine möglicherweise gewünschte noch höhere Löslichkeit des(r) Cyclosporins(e) zu erreichen, können zusätzlich natürliche Alkohole verwendet werden, insbesondere Ethylalkohol und/oder Glycerin in Konzentrationen bis zu ungefähr 30 Gewichts-% des Gesamtgemisches.

Wird das erfindungsgemäße Gemisch mit Wasser gemischt und leicht geschüttelt oder leicht gerührt, z. B. mit einem Löffel in einem Glas, so bildet sich sofort eine milchig aussehende Emulsion mit Tröpfchen im Durchmesser von ca. 5 µm bis ca. 100 µm. Eine

vergleichbare Emulsion bildet sich, falls das Gemisch in einer Weichgelatine-Kapsel dargereicht wird und das erfindungsgemäße Gemisch im Magen-Darm-Trakt mit Wasser in Berührung kommt.

Um das saure Milieu des Magens zu vermeiden, kann es günstig sein, das erfindungsgemäße Gemisch in einer magensaft-resistenten, dünn darm löslichen Kapsel, bevorzugt einer Weichgelatine-Kapsel, zu verabreichen. Dadurch wird das erfindungsgemäße Gemisch direkt am Ort der Resorption, nämlich dem Dünndarm, freigesetzt.

Durch die Bildung einer Mikroemulsion wie eine bessere und gleichmäßigere Resorption des Cyclosporins erreicht.

Die Resorption ist dabei nicht nur erhöht, sondern vor allem gleichmäßiger und weitgehend unabhängig von den Schwankungen, die durch die gleichzeitige Aufnahme verschiedener Lebensmittel verursacht wird. Dadurch ist sowohl eine kostengünstigere Therapie möglich sowie auch eine genauere Steuerung der Blutspiegel an Cyclosporin.

Die folgenden Ausführungsbeispiele beschreiben die erfindungsgemäße Zubereitung und das Verfahren zu seiner Herstellung. Die Erfindung ist jedoch nicht hierauf beschränkt.

Beispiel 1

50 g Cyclosporin A werden in 810 g eines Gemisches von Mono-, Di- und Triglyceriden, gewonnen aus Maisöl, unter Rühren bei 70°C gelöst. Es werden dann 15 g Natriumoleat und 125 g Sojalecithin zugegeben und weitergerührt.

a) Die so erhaltene Zubereitung wird unter Zugabe eines Konservierungsmittels, z. B. Natriumbenzoat, in 100 ml Fläschchen abgefüllt. 1 ml davon in 1 ml Wasser gegeben und leicht gerührt, bzw. geschüttelt ergibt sich eine milchige Emulsion.

b) Die Zubereitung wird in Mengen zu je 1 g in an sich bekannter Weise in magensaftresistenten, dünn darm löslichen Weichgelatine-Kapseln abgefüllt.

Beispiel 2

Das Beispiel 1 wird wiederholt, wobei zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung 50 g Cyclosporin, 750 g eines Gemisches von Mono-, Di- und Triglyceriden, gewonnen aus Maisöl, 125 g Eilecithin, 10 g Natriumoleat und 65 g des Natriumsalzes der Tauroglykocholsäure verwendet werden.

Beispiel 3

75 g Cyclosporin A werden unter Rühren (bei ca. 60-70°C) in 120 g Ethylalkohol und 700 g Sojaöl gelöst. Es werden dann 40 g Kaliumoleat, 50 g Sojalecithin und 15 Natriumglykocholsäure zugegeben und weitergerührt. Die so erhaltene pharmazeutische Zubereitung bildet beim Mischen mit ca. 500 g Wasser eine Mikroemulsion, bei der die Tropfengröße zwischen 10 und 100 µm liegt.

Cyclosporin (e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation und Verfahren zu ihrer Herstellung

Patentansprüche

1. Cyclosporin(e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie
(A) ein oder mehrere Cyclosporin(e),
(B) Mono- und/oder Di- und/oder Triglyceride natürlicher Fettsäuren (= Speisefettsäuren)
(C) Natürliche Fettsäuren (= Speisefettsäuren) und/oder deren Alkalisalze und
(D) 3-sn-Phosphatidycholin(e) und/oder Phosphatidylethanolamin(e)
enthält.
2. Cyclosporin(e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß zusätzlich natürliche Gallensäuren und/oder deren Alkalisalze enthalten sind.
3. Cyclosporin(e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 und/oder Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß natürliche Alkohole enthalten sind.

4. Cyclosporin(e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen 1-3,
dadurch gekennzeichnet,
daß ein Gemisch aus Mono-, Di- und Triglyceriden von natürlichen Fettsäuren verwendet wird, das
 - 20 - 60 Gew.% Triglyceride,
 - 15 - 50 Gew.% Diglyceride,
 - 3 - 20 Gew.% Monoglyceride enthält.
5. Cyclosporine(e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß als 3-sn-Phosphatidylcholin(e) und Phosphatidylethanolamin(e) enthaltende Substanzen Lecithine natürlicher Herkunft, insbesondere Soja- und/oder Eilecithine, verwendet werden.
6. Cyclosporin(e) enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung in einer magensaftresistenten, dünn-darmlöslichen Kapsel, bevorzugt eine Weichgelatine-Kapsel, enthalten ist.
7. Verfahren zur Herstellung der Cyclosporine(e) enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung zur oralen Applikation nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Cyclosporin(e) in der pharmazeutischen Zubereitung in an sich bekannter Weise gelöst werden.
8. Verfahren zur Herstellung der Cyclosporin(e) enthaltende pharmazeutischen Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Cyclosporine zuerst in einem natürlichen Alkohol gelöst werden.

9. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur oralen Applikation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: ul Application No
PCT/EP 96/03001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/13 A61K9/107 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 651 995 A (DIETL, HANS) 10 May 1995 cited in the application see the whole document ---	1-8
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9243 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 92-352740 XP002025108 & JP 04 253 907 A (GREEN CROSS CORP.) , 9 September 1992 see abstract -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 1997

Date of mailing of the international search report

21.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

information on patent family members

PCT/EP 96/03001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-651995	10-05-95	DE-A- 4338086 US-A- 5529785	11-05-95 25-06-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/03001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K38/13 A61K9/107 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 651 995 A (DIETL, HANS) 10.Mai 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-8
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9243 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 92-352740 XP002025108 & JP 04 253 907 A (GREEN CROSS CORP.) , 9.September 1992 siehe Zusammenfassung -----	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Februar 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21.02.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter	uales Aktenzeichen
-------	--------------------

PCT/EP 96/03001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-651995	10-05-95	DE-A- 4338086 US-A- 5529785	11-05-95 25-06-96
